Aus der Universitäts-Hautklinik zu Marburg-Lahn
Direktor: Professor Dr. A. Ruete.

Die Verwirklichung des Shwartzman-Phänomens durch allergische Reaktionen.

INAUGURAL-DISSERTATION
ZUR ERLANGUNG DES DOKTORGRADES
IN DER GESAMTEN MEDIZIN
DER HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER PHILIPPS-UNIVERSITÄT MARBURG

vorgelegt von

Hugo Schwarz
aus Meura/Thür.

MARBURG (LAHN) 1938
BUCHDRUCKEREI HERMANN BAUER

STANFORD-LANE MEDICAL LIBRARY

Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Marburg am 30. Mai 1938

Referent: Prof. Dr. Ruete

Gedruckt mit Genehmigung der Fakultät.

Bei dem ursprünglichen Shwartzman-Phänomen (Shw.-Ph.) handelt es sich im Prinzip um folgendes:

Spritzt man einem Kaninchen intrakutan 0,25 ccm eines Kulturfiltrates gewisser Bakterien ein und injiziert demselben Tier nach 20—24 Stunden eine kleine Menge des homologen Filtrates intravenös, so entwickelt sich innerhalb 3—4 Stunden am Ort der intrakutanen Einspritzung eine schwere hämorrhagisch-nekrotische Reaktion. Die erste intrakutane Injektion, die zumeist nur eine leichte Rötung und Infiltration hinterläßt, wird der „vorbereitende", die intravenöse Reininjektion der „auslösende" Faktor genannt. Zu gleichen Erscheinungen kommt man, wenn man heterologe Bakterienfiltrate verwendet, also beispielsweise mit Colitoxin vorbereitet und mit Meningokokkentoxin auslöst, und umgekehrt.

Beim Studium des vorbereitenden Faktors prüfte P. Bordet das Verhalten des Tuberkulins den tuberkulösen Meerschweinchen und Kaninchen gegenüber, wobei er fand, daß eine Intrakutanquaddel mit Tuberkulin bei diesen Tieren ein mindestens 24 Stunden bestehendes Oedem setzt, das nach einer auslösenden Colifiltrat-Injektion in eine haemorrhagische Nekrose (Shw.-Ph.) übergeht. Dagegen gewinnt bei einem normalen Tier die mit Tuberkulin vorbereitete Stelle bald ihr ursprüngliches Aussehen wieder und auf die intravenöse Auslösung mit Colifiltrat erfolgt keine haemorrhagische Reaktion. In gleicher Richtung liegen die Versuche von Albus und Fischer, die bei pollensensibilisierten Kaninchen nach örtlicher Vorbereitung mit Pollenextrakt durch eine intravenöse Injektion mit Coli-Testgift[1] eine haemorrhagische Nekrose an der vorbereiteten Stelle erzielen konnten, während die mit Pol-

1) Behringwerke Marburg.

lenextrakt vorbereitete Partie eines normalen Tieres sich nicht im Sinne einer Shwartzmann-Reaktion veränderte. — Aus dieser Untersuchung geht hervor, daß außer Toxinen auch eine Antigen-Antikörperreaktion zur Vorbereitung für das Shw.-Ph. geeignet ist. Es bleibt sich also vollkommen gleich, ob das umschrieben gerötete Oedem auf einer Toxinwirkung oder einer allergischen Reaktion beruht.

Bezüglich des auslösenden Faktors fand Shwartzman in eingehenden Untersuchungen, daß nicht nur gewisse Bakterienfiltrate, sondern auch spezifisch erzeugte Präzipitate zur Auslösung des Phänomens befähigt sind. So tritt bei einem beispielsweise mit Coli vorbereiteten Kaninchen eine typische Shwartzman-Reaktion auf, wenn man zur Auslösung ein Gemisch von Pferdeserum und dessen spezifischen Präzipitinen benutzt. Zu dem gleichen Ergebnis kommt man, wenn man Pferdeserum einem gegen dieses Antigen sensibilisierten (und selbstverständlich auch mit Coli vorbereiteten) Kaninchen intravenös injiziert. — Entstand im ersten Falle der die Reaktion auslösende Antigen-Antikörper-Komplex in vitro, so fand die Vereinigung zwischen Antigen-Antikörper hier in vivo statt. Auch diese Ergebnisse konnten von Albus und Fischer bestätigt werden, die pollensensibilisierte Tiere mit Coli-Testgift vorbereiteten und eine haemorrhagische Nekrose durch Auslösung eines anaphylaktischen Shocks erzielen konnten. — Hieraus geht hervor, daß neben Toxinen auch ein Antigen-Antikörperkomplex mit einem auslösenden Prinzip begabt ist.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war nun, eine haemorrhagische Nekrose vollkommen ohne Toxine zustande zu bringen. Gedanklich schien uns dieses möglich, wenn man fußend auf den Untersuchungen von Bordet, Shwartzman, Albus und Fischer sowohl die Antigen-Antikörperreaktion als vorbereitenden Faktor als auch einen Antigen-Antikörperkomplex zur Auslösung in einem einzigen Versuch vereinigt.

Zur Durchführung sensibilisierten wir daher Kaninchen mit verschiedenen Allergenen, und zwar teilten wir die Tiere, um nicht

von einem Allergen allein abhängig zu sein, in mehrere Gruppen, von denen jede Gruppe gegen ein Allergen sensibilisiert wurde.

In der ersten Gruppe verwandten wir Pferdeserum[1] zum Sensibilisieren der Tiere. Wir gingen dabei so vor, daß wir im Abstand von 24 Stunden drei intraperitoneale Injektionen von 1 ccm des 1:20 verdünnten Pferdeserums gaben. Nach Ablauf von 3 Wochen bereiteten wir dann die Tiere vor, d. h. es wurden im Abstand von 4 Stunden auf die rasierte Bauchhaut der Tiere 3 intrakutane Quaddeln mit etwa 0,2 ccm Pferdeserum 1:20 gesetzt. Auf die 24 Stunden später erfolgende intravenöse Auslösung ebenfalls mit Pferdeserum (1:20) antworteten die Tiere schon kurze Zeit darauf mit mehr oder weniger ausgeprägten Shocksymptomen. An den Stellen der vorbereitenden Injektionen, die zumeist noch durch eine leichte Rötung gekennzeichnet waren, traten schon nach 3—4 Stunden deutliche Haemorrhagien auf, die sich späterhin noch vergrößerten und zu schweren Nekrosen führten (Shw.-Ph.). Wir konnten dabei die Beobachtung machen, daß bei den Tieren die haemorrhagische Reaktion am stärksten war, welche die deutlichsten Shockerscheinungen zeigten.

Das histologische Bild der exzidierten haemorrhagisch-nekrotischen Stellen ergab folgenden Befund: Stark aufgelockertes, gequollenes Bindegewebe. Kapillaren prall gefüllt, zum Teil geborsten. Austritt von Erythrozyten in's Gewebe. Starke Leukozytenansammlung, zum Teil wallartig den nekrotischen Herd umgebend. Die oberflächlichen Epidermisschichten sind z. T. abgestoßen, z. T. sind sie als nekrotische Massen den tiefer liegenden Schichten aufgelagert.

Einen zweiten Teil der Tiere sensibilisierten wir 1. mit Menscheneiweiß in Trockensubstanz[2], 2. mit Menschenserum. Wir gin-

---

1) Das notwendige Serum stellten uns die Behring-Werke-Marburg liebenswürdigerweise zur Verfügung.

2) Das Menscheneiweiß in Substanz wurde durch alkoholische Fällung aus Menschenserum hergestellt. Näheres siehe: Hoppe-Seyler-Thierfelder: Physiologisch u. pathologisch chemische Analyse. (Verlag Springer, Berlin 1924), S. 791.

gen dabei so vor, daß wir dem einen Teil der Tiere in Aethernarkose die Bauchhöhle eröffneten und 50 mg Menscheneiweiß in Substanz einführten; darauf wieder Verschluß durch Naht in zwei Schichten. Dem anderen Teil injizierten wir Menschenserum auf die übliche Art in die Bauchhöhle (3 Injektionen zu je 1 ccm, wobei wir unverdünntes Menschenserum benutzten). Der nun folgende Versuchsverlauf war derselbe wie bei den mit Pferdeserum behandelten Tieren, sodaß sich eine nochmalige genaue Schilderung erübrigt. 21 Tage nach der Operation, bzw. nach der letzten sensibilisierenden Injektion erfolgte die Vorbereitung mit unverdünntem Menschenserum, und 24 Stunden später lösten wir den Shock, bzw. die haemorrhagische Reaktion mit 1 ccm Menschenserum (ebenfalls unverdünnt) intravenös aus. Auch hier reagierten die meisten Tiere mit mehr oder weniger starken Shockerscheinungen. — Es sei an dieser Stelle eingefügt, daß wir mit der Höhe der auslösenden Dosis sehr vorsichtig waren, um einen unnötigen Verlust von Tieren zu vermeiden. Das mag wohl auch der Grund dafür gewesen sein, weshalb die üblichen Symptome des anaphylaktischen Shocks nicht voll zur Ausbildung kamen und zumeist nur angedeutet erschienen; andererseits mußten wir hier wie auch bei dem Versuch mit Pferdeserum einige Tiere durch eine Adrenalininjektion vor dem Shocktod retten. — Bereits nach einer Stunde trat bei den meisten Tieren an den Stellen der vorbereiteten Bauchhaut eine tiefrote Verfärbung und Schwellung auf, und schon nach 2—3 Stunden zeigten sich im Zentrum deutliche Haemorrhagien, sichtbar an ihrer blau-schwarzen Farbe. Am Tage nach der Auslösung fühlten sich diese Stellen trocken, nekrotisch an. — Der histologische Befund der Präparate war derselbe wie bei den mit Pferdeserum behandelten Tieren (geplatzte Kapillaren, haemorrhagische Infiltrationen, perivaskuläre Leukozyteninfiltrate, Oedem und Nekrosen).

Bei einer vierten Gruppe von Kaninchen benutzten wir Pollensubstanz, bezw. Pollenextrakt zur Sensibilisierung, Vorbereitung und Auslösung. Wir eröffneten bei den Tieren wiederum in Aethernarkose die Bauchhöhle und streuten pro Tier 20 mg nativer Pol-

len[1] ein. Darauf wieder Verschluß durch Naht in zwei Schichten. — 21 Tage später folgten zeitlich versetzt die drei intrakutanen vorbereitenden Injektionen in die rasierte Bauchhaut. Wir verwandten dazu den „Helisen"-Pollenmischextrakt der J. G. Farbenindustrie in Verdünnung 1:10. — Wiederum 24 Stunden später erfolgte die intravenöse Auslösung mit 5 ccm „Helisen" 1:10 pro Tier. Die bei den vorhergehenden Versuchen beobachteten Shockerscheinungen fehlten hier bei sämtlichen Tieren, auch konnte eine sichtbare Veränderung im Sinne des Shw.-Ph's an den intrakutanen Injektionsstellen nicht beobachtet werden; zwar bestand an fast allen Stellen bei diesen Tieren eine mehr oder minder ausgesprochene Rötung, jedoch trat eine sichtbare haemorrhagische Nekrose, wie wir sie bei den früheren Versuchen beobachtet hatten, nicht ein. Wir mußten uns deshalb lediglich auf den hier folgenden histologischen Befund des exzidierten Gewebes beschränken: stark aufgelockertes Bindegewebe mit deutlicher lymphatischer Reaktion, prall gefüllte, z. T. geborstene Kapillaren mit perivaskulären Leukozyteninfiltraten. Zahlreiche haemorrhagische Herde dicht unterhalb des Epithelsaumes. — Weshalb bei den Tieren weder Shocksymptome, noch sichtbare haemorrhagische Nekrosen auftraten, wissen wir nicht, zumal die gleichen Versuche von Albus und Fischer völlig zufriedenstellend verliefen, die darin bestanden, daß sie Kaninchen 16 mg nativer Pollen in die Bauchhöhle einführten. Nach der intravenösen Auslösung mit 2, bezw. 5 ccm „Helisen" 1:10, konnten sie deutliche Shocksymptome beobachten. Allerdings wurde in diesen Fällen ausschließlich der m-kresolfreie „Helisen"-Pollenextrakt der J. G.-Farbenwerke verwandt, während wir den handelsüblichen, kresolhaltigen Pollenextrakt zu unseren Injektionen benutzten. Vielleicht ist hierin der Grund für den schwachen Reaktionsverlauf zu suchen, denn der histologische Befund ergab einwandfrei eine Gewebsveränderung im Sinne des Shw.-Ph's, wie wir sie bei den vorher beschriebenen Versuchen anzugeben vermochten, wenn sie auch so abgeschwächt verlief, daß sie eben nur mikroskopisch

1) Die Nativpollen verdanken wir der J. G. Farbenindustrie-Werk Elberfeld.

nachweisbar war. — Wir möchten daher das Shw.-Ph. bei den Pollentieren als negativ bezeichnen, zumal sich — wie unten ersichtlich — herausstellte, daß der gleiche histologische Befund bei Kontrolltieren zu erheben war, die mit Pferdeserum sensibilisiert und vorbereitet, und mit Menschenserum „ausgelöst" wurden. Es liegt ja auch im Sinne der Klarheit und Eindeutigkeit dieser komplexen Versuche, wenn wir nur makroskopisch sichtbare Haemorrhagien und Nekrosen als positives Shw.-Ph. werten.

Selbstverständlich stützen sich unsere bisher angeführten Beobachtungen nicht bloß auf die Hauptversuche, sondern für jede der bisher angeführten Versuchsgruppen führten wir die entsprechenden Kontrollen aus, d. h., wir nahmen Normaltiere, setzten im Abstand von 4 Stunden drei intrakutane Quaddeln mit Pferdeserum, Menschenserum oder Pollenextrakt, und injizierten 24 Stunden später i. v. die entsprechenden Allergene. Die Dosierung war bei den Kontrollen dieselbe wie bei den Hauptversuchen. Eine Veränderung der intrakutanen Injektionsstellen konnte in keinem Falle beobachtet werden. Histologische Untersuchungen stellten wir deshalb nur bei sensibilisierten Tieren (Pferdeserum) an. Die vorbereitenden Injektionen erfolgten ebenfalls mit Pferdeserum, während wir zur i. v. Auslösung Menschenserum benutzten. Die Dosierungen hierbei waren analog denen der Hauptversuche. Nach der Auslösung traten keine Shocksymptome auf, jedoch war an den Stellen der intrakutanen Injektionen eine starke Rötung zu sehen. Wir exzidierten deshalb eine von diesen Stellen, wobei sich folgendes histologisches Bild ergab: Stark gelockertes Bindegewebe, prall gefüllte Kapillaren, z. T. geborsten, der Epithelsaum ist in seiner ganzen Ausdehnung vorhanden, dicht unterhalb desselben ein dünner Streifen eines Extravasats. — Leukozyteninfiltrationen sind nicht vorhanden.

Während wir in den vorausgegangenen Versuchen nachwiesen, daß die Verwirklichung des Shw.-Ph's durch Antigen-Antikörperreaktion, bezw. -Komplex prinzipiell möglich ist, wobei zur Sensibilisierung, Vorbereitung und Auslösung stets das gleiche Allergen

(Menschenserum oder Pferdeserum) verwandt wurde, interessierte uns nun die Frage, ob dies auch mit heterologen Allergenen gelingt. Wir sensibilisierten daher Tiere gleichzeitig mit Menschen- und Pferdeserum, also den Allergenen, die sich für homologe Sensibilisierung, Vorbereitung und Auslösung als brauchbar erwiesen hatten, setzten die vorbereitenden Quaddeln mit Pferdeserum, um dann die intravenöse Auslösung mit Menschenserum vorzunehmen (Dosierung der einzelnen Sera entsprach hierbei den früher angegebenen Mengen. Menschenserum unverdünnt, 0,3 ccm Pferdeserum + 5,7 ccm physiol. NaCl-Lösung.) Schon kurz nach der Auslösung beobachteten wir starke Shocksymptome, die sich in Bewegungslosigkeit und starker Atemnot äußerten; Krämpfe traten nicht auf. Unseren früheren Beobachtungen zufolge hätte man also mit einer sehr starken Hautreaktion im Sinne des Shw.-Ph's rechnen können, die jedoch vollkommen ausblieb. Da 24 Stunden nach der Auslösung nicht einmal eine Rötung mehr festzustellen war an den Stellen der intrakutanen Injektionen, verzichteten wir auf die Anfertigung histologischer Schnittpräparate.

Betrachtung.

Mit der Tatsache, daß man durch Allergisierung, Vorbereitung und Auslösung mit einem homologen Allergen eine örtliche Nekrose herbeiführen kann, die sich sowohl makroskopisch als auch mikroskopisch in nichts von dem typischen Shw.-Ph. unterscheidet, nähern wir uns einer bereits bekannten Erscheinung: dem Arthus-Phänomen (A.-Ph.). Dörr formuliert die Grundlagen für dieses Phänomen, das zum letzten der vier Fundamentalversuche der experimentellen Anaphylaxie gehört, etwa folgendermaßen:

„Subkutane Injektionen der zur Allergisierung verwendeten Stoffe rufen örtliche Entzündungen, bezw. Verquellung des Bindegewebes hervor, deren Grad von der Tierspezies und innerhalb derselben Tiergattung von der Art der Vorbehandlung abhängt; die gesetzte Gewebsschädigung kann quantitativ zwischen

leichtem, transitorischem Oedem und umfangreichen Nekrosen variieren, wobei sich die Natur der eingespritzten Substanz wieder als belanglos erweist („lokale Anaphylaxie“ oder sog. „Arthus'sches Phänomen“).

Dieses A.-Ph. ist nun nicht ein Typus der Allergie, insbesondere der experimentellen Anaphylaxie, sondern nur ein Sonderfall, der sich unter extremen Versuchsbedingungen schaffen läßt und dem wir wertvolle Gesetzmäßigkeiten der Allergielehre verdanken. Erinnert sei nur an die diagnostisch verwertbare Kutanreaktion. Es wird daher das A.-Ph. gar nicht so selten beim Menschen, z. B. nach Heilseruminjektionen, beobachtet.

„So berichtet Roß über einen 4-jährigen Knaben, der vor einem Jahre eine Toxin-Antitoxin-Injektion zwecks Diphtherieimmunisierung bekam; vor kurzem erhielt das Kind wegen einer Kopfverletzung Tetanusantitoxin, und als drei Tage später Halsschmerzen, Fieber und ein scharlachähnliches Exanthem auftrat, eine i. m. Injektion von Streptokokkenantitoxin in das Gesäß. An der Injektionsstelle trat kurze Zeit später eine Rötung und Infiltration auf, die rasch zunahm, sodaß nach einigen Tagen Haut und Unterhautzellgewebe des Oberschenkels und der Hüfte in nekrotische Massen umgewandelt war. Exitus“! — (Urbach).

Dieses A.-Ph. und unser auf reinem immunisatorischem Wege erzeugtes Shw.-Ph. zeigen also derart verwandte Züge, daß man geneigt sein könnte, diese beiden Phänomene miteinander für identisch zu erklären, wie dies bereits von H. Schmidt (1937) andeutungsweise geschehen ist. Unser experimentelles Ergebnis, daß sich also eine haemorrhagische Entzündung und Nekrose durch Allergisierung, Vorbereitung und Auslösung mit einem homologen Allergen erzeugen läßt, stellt gewissermaßen die Brücke zwischen den bisherigen experimentellen Tatsachen (Vorbereitung durch Toxin, Auslösung durch anaphylaktische Reaktion, und umgekehrt) und der von Schmidt aufgestellten Vermutung dar. Wir glauben daher berechtigt zu sein, die Identität dieser beiden Phänomene als erwiesen zu betrachten. Es wäre verfehlt, wollten wir diese Gleich-

heit durch theoretische Ueberlegungen noch weiter erhärten und etwa das eine Phänomen durch das andere erklären; denn die Unterschiede zwischen beiden Phänomenen beruhen ja nur auf kleinen Abweichungen im experimentellen Vorgehen bei Erzeugen jedes dieser Phänomene.

Für einen weiteren treffendsten Beweis für die Identität halten wir das Mißlingen der haemorrhagischen Nekrose bei Auslösung mit Allergenen, die von denen zur Sensibilisierung und örtlichen Vorbereitung verwandten verschieden sind, da bisher nichts über die geglückte Zeugung eines A.-Ph's durch Sensibilisierung und Auslösung mit heterologen Allergenen bekannt ist. Diese Tatsache des Mißlingens ist lediglich inbezug auf das ursprüngliche Shw.-Ph. interessant, da seine Unspezifität gegenüber Kulturfiltraten und auch gegen nicht antigene Substanzen als charakteristisch für dieses Phänomen gilt. — Hier muß also die Einschränkung gemacht werden, daß das Shw.-Ph. nicht von einer Antigen-Antikörperreaktion als solcher abhängig ist, sondern von der Spezifität des Allergens; d. h. mit anderen Worten, daß das bisherige Shwartzman-Phänomen eben ein Arthus-Phänomen ist.

Zusammenfassung.

1. Tierexperimentell gelingt es, ein Shwartzman-Phänomen ohne jegliches Toxin zu erzeugen durch Sensibilisierung, Vorbereitung und Auslösung mit einem homologen Allergen.
2. Das Phänomen läßt sich dagegen nicht durch heterologe Allergene verwirklichen.
3. Es wird daher das Shwartzman-Phänomen für identisch mit dem Arthus-Phänomen erklärt.

Literatur.

Albus, G. und Fischer, K.: Z. Immun.-Forschung, 92, 372 (1938).

Bordet, P.: siehe unter Albus, Zbl. Inn. Med., Nr. 40, 801 (1937).

Doerr, R.: Allergie und Anaphylaxie. Hdb. d. pathog. Mikroorg., 3. Aufl., Bd. I/2, 759 (1929).

Schmidt, H.: Verhandlungen d. Deutsch. Path. Ges.; 30. Tagung, S. 68 ff., Verlag Fischer, Jena (1937).

Urbach, E.: Klinik und Therapie der allerg. Krankh., S. 28, Verlag Maudrich, Wien (1935).

Lebenslauf.

Am 24. Juli 1911 wurde ich, Hugo Schwarz, in Meura/Thür. geboren. Nach einer 4-jährigen Volksschulzeit besuchte ich die Realschule in Leutenberg/Thür., die ich nach Erlangung der Obersekundareife verließ. Bis zum Abiturientenexamen, das ich im Jahre 1932 ablegte, besuchte ich die Oberrealschule in Keilhau/Thür. —

Die vorklinischen Semester verbrachte ich in Würzburg, Leipzig und Marburg; die klinischen Semester in Leipzig und Marburg, wo ich auch das medizinische Staatsexamen am 21. 12. 1937 bestand.

Meine akademischen Lehrer waren:

in Marburg: Alverdes, Baur †, Becher, Boeminghaus, Claussen, Dittler, Freudenberg, Göppert, Grüter, Jakobshagen, Kehrer, Klapp, Klewitz, Kestermann, Kretschmer, Kutscher, Loebell, Neumann, Pfannenstiel, Ruete, Schrader, Schwenkenbecher, Uffenorde, Versé;

in Leipzig: Debeye, Fahrenholz, Groß, Helferich, Morawitz †, Meißenheimer †, Payr, Strack, Thomas, Voß;

in Würzburg: Dimroth, Harms, Petersen.